Administración de cafeína en recién nacidos

Lic. Andrea Leyton°, Farm. Fernando Muller°°

Resumen:
La administración de metilxantinas se utiliza en recién nacidos (RN) desde hace más de 20 años. Dentro de este tipo de drogas, la cafeína es la droga de elección para la prevención de las apneas del prematuro. Debido a su uso tan frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), los profesionales de enfermería deben tener conocimientos que respalden su administración. Este artículo revisa el origen, la acción terapéutica, la farmacocinética, la farmacodinamia, las dosis a administrar, los beneficios sobre otras metilxantinas y los cuidados de enfermería en recién nacidos.

Palabras claves: Recién nacido, neurodesarrollo, cuidados de enfermería.

Introducción

Las metilxantinas son sustancias que se utilizan en neonatología desde hace más de 20 años; la cafeína es la droga de elección para el tratamiento farmacológico de las apneas, debido a que estudios recientes evidenciaron que disminuye los episodios de apneas y que es una droga segura a corto y largo plazo.

Origen

La cafeína es una sustancia química conocida con el nombre de trimetilxantina; es un alcaloide estrechamente relacionado con la teofilina y la teobromina. Provienen de plantas de amplia distribución geográfica como el cacao, el chocolate, el guaraná, el mate y el té. Es una sustancia extensamente usada. También se puede producir de manera artificial o sintética y agregarse a los productos alimentarios. Es un estimulante del sistema nervioso central y tiene efecto diurético.

Las metilxantinas, principalmente la cafeína, poseen importantes propiedades farmacológicas, las cuales se aprovecharon durante muchos años en diferentes aplicaciones terapéuticas. Estas propiedades han sido reemplazadas por agentes más efectivos, pero en base al mayor conocimiento de su base celular de acción y sus propiedades farmacocinéticas, perduran en la actualidad algunas aplicaciones terapéuticas.

Química

Estructuralmente es una xantina, una dioxipurina, que se encuentra arquitectónicamente relacionada con el ácido úrico.

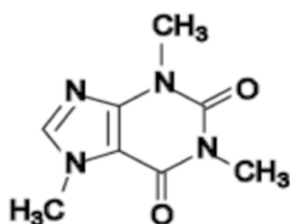


Figura 1: Estructura química de la cafeína

La solubilidad en agua de las metilxantinas es baja y aumenta mucho con la formación de complejos (generalmente 1:1). Los complejos solubles como teofilina unidos a la etilenediamina dan como resultado la aminofilina.

La formación de complejos solubles de cafeína unida a benzoato de sodio, es utilizada en la industria farmacéutica para la preparación de inyectables, dada su gran solubilidad. Estos preparados complejos al ingresar a los líquidos biológicos se disocian dando las metilxantinas originales.

Nuevas publicaciones sugieren que los excipientes presentes en algunas presentaciones de cafeína inyectable como benzoato o alcohol bencílico, según la dosis y estado del paciente, podrían provocar efectos tóxicos en recién nacidos. Son necesarios nuevos estudios para evaluar la necesidad de utilizar presentaciones de uso exclusivo en neonatología.

Propiedades farmacológicas

La cafeína estimula el sistema nervioso central, actúa a nivel renal aumentando la diuresis, estimulan el musculo cardíaco y relajan el musculo liso, especialmente el bronquial (teofilina). Las diferentes xantinas difieren marcadamente en la intensidad de sus acciones en las distintas estructuras; una xantina se ha usado más que otra para un determinado efecto terapéutico.

La teobromina tiene poca potencia y por eso para este uso no tiene interés terapéutico. La teofilina produce una estimulación del SNC más profunda y potencialmente más peligrosa que la cafeína.

Efectos sobre la función renal

Si bien la cafeína posee un efecto diurético a dosis adecuadas, no produce alteraciones en las concentraciones de sodio, potasio, calcio y fósforo en sangre. A pesar de haberse observado un aumento en la eliminación del calcio a través de la orina y una disminución importante de la creatinina en sangre, la administración de cafeína en dosis adecuadas tiene mínimo efecto en la función renal del neonato.

Efectos sobre el sistema cardiovascular

La cafeína posee efecto inotropo y cronotropo sobre el corazón, razón por la cual produce taquicardia. Se ha evidenciado variabilidad en la frecuencia cardiaca luego de la administración de metilxantinas a neonatos, efecto que se ve con mas intensidad en RN con otras patologías agregadas.

Produce cierta disminución en la resistencia vascular periférica, mejora la perfusión de casi todos los órganos y la diuresis, pero el carácter impredecible de la absorción y distribución produjo históricamente ciertos efectos tóxicos cardíacos y en el SNC, por lo que dejó de ser utilizada con estos fines tera-

o Jefa del Departamento de Enfermería del Sanatorio Otamendi Miroli. Correo electrónico: leytona@sanatorio-otamendi.com.ar
oo Farmacéutico del Sanatorio Otamendi Miroli. Correo electrónico: mullerf@sanatorio-otamendi.com.ar

péuticos utilizándose en la actualidad agentes inotrópicos más específicos.

Efectos sobre la función pulmonar

El uso de cafeína mejora la oxigenación, disminuyendo los episodios de hipoxia por estímulo del centro respiratorio.

Efecto sobre el conducto arterioso

El CAP Trial, un estudio multicéntrico que evaluó el uso de la cafeína en la prevención de la apnea del prematuro, en recién nacidos con peso menor a 1200 g al nacer, mostró una disminución estadísticamente significativa en la incidencia del conducto arterioso y en la ligadura quirúrgica del mismo en el grupo que recibió tratamiento con citrato de cafeína. De todos modos, se ha sugerido que esta afirmación requiere el apoyo de estudios futuros.

La cafeína tiene una actividad antagonista de las prostaglandinas, efecto diurético y vasoconstrictor, relacionado con el antagonista de la adenosina, los dos como posibles mecanismos de acción sobre el conducto.

Efecto sobre el sistema nervioso central

Produce disminución en la velocidad del flujo cerebral. Ha sido tema de estudio por el riesgo de hemorragia o leucomalacia periventricular. Se han realizado investigaciones sobre la disminución de la velocidad en el flujo en la carótida interna y en la arteria cerebral anterior en 16 lactantes luego de la administración de cafeína pura de 25 mg/kg por vía oral sin disminución en el gasto cardiaco. Otros estudios no han evidenciado este fenómeno a dosis más bajas y dosis de mantenimiento.

Efectos gastrointestinales

El uso de cafeína produce aumento en la secreción gástrica y tiene un efecto sobre el esfínter gastroesofágico disminuyendo la presión del mismo. Se ha observado un aumento en la duración del reflujo gastroesofágico (RGE) en neonatos que reciben cafeína, episodio que mejoró luego de algunas semanas posteriores a la suspensión del tratamiento con cafeína.

Otro efecto a nivel del sistema gastrointestinal es la disminución del flujo mesentérico. Se ha descartado la asociación entre la administración de cafeína y enterocolitis necrotizante (ECN). La incidencia de ECN entre el grupo que recibía cafeína y el grupo placebo fue igual.

Efecto sobre el músculo liso

Las xantinas relajan el musculo liso en particular el de los bronquios. La teofilina es la más útil en este sentido.

Usos de la cafeína

La cafeína es la droga de elección en la apnea del prematuro y varios son los motivos que hacen al uso de esta droga:

- Posee una vida media prolongada.
- Presenta mejor penetración a nivel de la barrera hematoencefalica.
- Tiene menos efectos colaterales sobre todo en el sistema cardiovascular, en particular menos taquicardia.
- Existe un margen de seguridad mayor entre el efecto tóxico y su acción terapéutica.

Apnea del prematuro

La apnea es una patología característica del recién nacido prematuro, altamente prevalente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), condicionada por las características de inmadurez de los mecanismos de control de la respiración.

Se define como apnea a los episodios de ausencia de flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, independientemente de la repercusión clínica que presente, y también aquellos episodios de menor duración que se acompañan de repercusión cardiocirculatoria, tales como hipoxemia y /o bradicardia.

Desde el punto de vista etiológico las apneas se clasifican en dos grupos:

- Apnea primaria, idiopática o de la prematurez, por inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración.
- Apnea secundaria o sintomática, de diferentes etiologías como sepsis, alteraciones metabólicas, depresión farmacológica o reflujo gastroesofágico entre otras.

Atendiendo al mecanismo de producción las apneas pueden ser:

- **Centrales:** se presentan con ausencia de flujo en la vía aérea y de movimientos respiratorios. En el RNPT se ha descripto una escasa respuesta del centro respiratorio al dióxido de carbono.
- **Obstructivas:** se presentan con ausencia de flujo en la vía aérea con contracción
de los músculos respiratorios. Existen teorías que en el RNPT, las apneas se presentan
como consecuencia de una exageración del reflejo protector de la vía aérea.
- **Mixtas:** en un mismo episodio de apnea se presenta una fase central y una fase obstructiva.

Otra de las teorías es que la apnea del prematuro se produce como consecuencia de una exageración del reflejo protector de la vía respiratoria. Esto explicaría la relación de pausas de apnea con episodios de RGE. El cierre de la vía respiratoria superior parece ser el mecanismo inicial y común de todas las apneas.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de fármacos como las metilxantinas. La cafeína constituye el tratamiento de elección. Posiblemente el mecanismo sea su efecto sobre los receptores de adenosina A1y A2, inhibiendo la fosfodiestarasa y reubicando el calcio intracelular. La función de la adenosina como neuromodulador aún se mantiene en el campo de intensas investigaciones.

El aumento de la degradación del ATP, secundario al incremento del metabolismo celular sería el mecanismo por el cual se produce la liberación de adenosina. Esto produce el aumento de la respuesta de los quimiorreceptores de dióxido de carbono, aumento de la contractilidad de los músculos

respiratorios, disminución de la fatiga del diafragma, además de un aumento de la presión arterial y el gasto cardíaco. La cafeína parece tener mejor efecto a corto plazo sobre la apnea con respecto a la teofilina y mayor índice terapéutico, es decir mejor perfil de toxicidad.

Aunque la evolución natural de este síndrome es hacia la desaparición, su existencia debe ser tratada, dado el riesgo potencial de muerte y la patología grave que conlleva en el prematuro. Se realizan estudios acerca de si este tratamiento puede tener repercusiones graves sobre el neurodesarrollo de los pacientes que la reciben. La ventilación no invasiva es necesaria en los casos que fracasa el tratamiento médico.

A pesar de los beneficios del uso de cafeína, puede producirse aumento de la tasa metabólica y disminución en el peso. Estudios efectuados a largo plazo publicados por el New England Journal of Medicine, muestran que el tratamiento de la apnea del prematuro tendría un efecto protector del neurodesarrollo del individuo y la conservación del desarrollo cognitivo del RN pretérmino.

La cafeína reduce significativamente la frecuencia de displasia broncopulmonar (DBP) y la incidencia de fallas en la extubación; en consecuencia mejora la supervivencia del prematuro. Este importante efecto de la cafeína en la disminución de la DBP es el resultado de las propiedades diuréticas, de la acción como estimulante respiratorio y antiinflamatorio que la misma tiene.

Estimulación del sistema nervioso central (centro respiratorio bulbar)
Disminución de la depresión ventilatoria frente a la hipoxia.
Aumento de la contracción diafragmática.
Aumento de la sensibilidad al dióxido de carbono.

Cuadro 1: Efectos farmacológicos de la cafeína

Estimulación del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular
Aumento de la secreción de catecolaminas.
Alteración de la homeostasis de la glucosa.
Aumento del gasto cardiaco y frecuencia cardiaca.
Aumento del metabolismo basal.
Disminución de la resistencia vascular periférica.

Cuadro 2: Efectos sistémicos de la cafeína

Dosis

El esquema recomendado es el siguiente:

- Dosis de ataque o carga
20 – 40 mg/kg de citrato de cafeína (igual dosis por VO o EV)
(Equivalente a 10 – 20 mg/kg de cafeína base)
- Mantenimiento
5 a 8 mg/kg de citrato de cafeína (igual dosis por VO o EV)
(Equivalente a 2,5 – 4 mg/kg de cafeína base)

Este esquema logra niveles terapéuticos en el 70% de los neonatos. La cafeína posee un margen terapéutico muy amplio, siendo informados casos de intolerancia en concentraciones plasmáticas de cafeína superiores a 40 a 50 mcg/ml. Por arriba de estos niveles los RN pueden presentar desasosiego, taquicardia y leve glucosuria.

En la Argentina, la administración de cafeína oral se realiza como preparado magistral farmacéutico, como citrato de cafeína, con la siguiente composición:

Sol. citrato de cafeína 1,66% .... 25 ml
(1 ml = 20 mg de citrato de cafeína = 10 mg de cafeína base)

Si la administración se realiza por vía endovenosa, la presentación comercial tiene la siguiente composición:

Cafeína anhidra .... 10 mg
Acido cítrico monohidrato .... 5 mg
Citrato de sodio dihidrato .... 8,3 mg
Agua p/inyección c.s.p. .... 2 ml
(1 ml = 10 mg de citrato de cafeína = 5 mg de cafeína base)

La administración de cafeína por vía EV debe realizarse durante 30 minutos, con una concentración máxima de 10 mg/ml. Es compatible con NPT, inotrópicos, antibióticos, y bicarbonato en el sitio terminal de la inyección.

Farmacocinética y farmacodinamia de la cafeína

Absorción: La cafeína se absorbe por la vía gastrointestinal y rápidamente llega a la circulación cerebral. No se acumula en el torrente sanguíneo ni se almacena en el organismo.

Metabolismo: La biotransformación se produce en el hígado por acción de las monooxidasas microsomales del sistema citocromo P-450 y de la enzima soluble xantina oxidasa.

El metabolismo lento en los recién nacidos está relacionado probablemente con la lenta actividad enzimática hepática (déficit madurativo de la biotransformación hepática). La vida media plasmática y el índice de eliminación alcanzan los niveles del adulto entre los 3 y 4,5 meses de vida.

Vida media: En neonatos prematuros, la vida media se prolonga a 102,9 + 17,9 horas, situación que se va modificando con la edad gestacional posnatal.

Eliminación: La cafeína es eliminada por orina principalmente y es muy lenta, muchas horas después de haber sido administrada. Esto hace que la cafeína, sea la droga de elección debido a su vida media larga, por lo que se requiere una sola toma diaria.

Diversas investigaciones farmacocinéticas establecieron que la edad postconcepcional y la nutrición parenteral influyen en la depuración de la cafeína en el neonato, razón que hace necesario un control más estricto de las concentraciones de cafeína en aquellos recién nacidos de edades gestacionales bajas.

Cuidados a los recién nacidos que reciben metilxantinas

- Realizar monitorización continua de la frecuencia cardiaca. Se debe tener presente que si la frecuencia cardiaca se mantiene por encima de 180 latidos por minuto, se debe suspen-

der transitoriamente la administración de xantinas.
- Controlar la glucemia con tirillas reactivas por lo menos dos veces al día. El consumo de cafeína puede aumentar las concentraciones de glucosa en sangre en forma aguda por un aumento en la glucógenolisis y aunque este efecto es visto de manera poco frecuente es relevante tenerlo en cuenta.
- Controlar la función renal por su efecto diurético. Aumenta el flujo sanguíneo, la filtración glomerular y el ritmo diurético.
- Controlar el peso y la curva de crecimiento, ya que presenta efectos sobre la termorregulación y el consumo de oxígeno.
- Acomodar en posición antirreflujo mientras dura el tratamiento con cafeína.
- Realizar control de interacciones con otras drogas. La cimetidina y el ketoconazol pueden inhibir el metabolismo de la cafeína, lo cual estaría mostrando la necesidad de dosis menores. La difenilhidantoina y el fenobarbital aumentan la eliminación de la cafeína y se necesitan administrar dosis más elevadas.

Manifestaciones tóxicas de la cafeína

Es recomendable el control de las concentraciones en plasma cuando hay sospecha de efectos tóxicos. En muchos servicios se realiza este control en forma periódica pero aún está en revisión debido a la falta de evidencia concreta de su utilidad. La mayoría de los prematuros suelen alcanzar concentraciones de cafeína entre 5 y 20 mg/L en las dosis recomendadas y utilizadas habitualmente. Los signos de toxicidad son taquicardia sinusal, hipertonía, sudoración, insuficiencia cardiaca, edema pulmonar y trastornos metabólicos.

Administración de cafeína vs teofilina

Son dos drogas del grupo de las metilxantinas que tienen efectos terapéuticos similares. Sin embargo la cafeína posee algunas ventajas en relación a la teofilina. En la actualidad es la cafeína la droga de preferencia para la terapéutica de las apneas debido a que sus efectos tóxicos son menores, y su vida media mayor. Otra de las ventajas sobre la teofilina es que la utilización de cafeína no necesita monitorización terapéutica.

Un análisis sistemático de tres investigaciones demostró que el efecto terapéutico de ambas es similar, sin embargo los efectos tóxicos y la intolerancia a la alimentación prevalecieron en el grupo de pacientes que recibió teofilina.

Administración de cafeína endovenosa: algunas consideraciones

En Latinoamérica, la cafeína endovenosa solo se comercializa en productos que contienen dosis para adultos (250 mg/ml). Esta dificultad conlleva a tener que realizar más de una dilución para obtener dosis neonatales, razón que aumenta la posibilidad de error e inexactitud en la dilución. Además todos los productos contienen benzoato de sodio como excipiente, y la literatura hace referencia que el alcohol bencílico y su metabolito, el ácido benzoico-benzoato, no deben administrarse a RN ya que debido a su fuerte unión a la albúmina desplazan a la bilirrubina, aumentan la fracción de bilirrubina libre y provocan ictericia, convulsiones, hemorragia intraventricular y kernícterus.

Un grupo de profesionales farmacéuticos en el año 2007, observó que los prospectos de los productos con cafeína endovenosa en Argentina, habían incluido la contraindicación específica de su uso en los RN debido al contenido de benzoato de sodio. Luego de esto se propusieron estudiar una preparación de cafeína endovenosa libre de benzoato de sodio, incluyendo en el estudio la estabilidad, para luego evaluar su uso en neonatos con apnea.

Conclusiones

La cafeína es la droga que con mayor frecuencia se utiliza como parte del tratamiento de la apnea del prematuro y múltiples han sido los estudios que apoyan su uso demostrando su eficacia al disminuir los episodios de apneas, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica y la incidencia de displasia broncopulmonar; situaciones que sin duda alguna han mejorado y aumentado la supervivencia de los recién nacidos pretérmino.

Bibliografía

Al-Alaiyan S, Al-Rawithi S, Yusuf A, et al. Caffeine metabolism in premature infants. J Clin Pharmacol 2001;41:620–7.
Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (Eds). Goodman & Gilman Bases farmacológicas de la terapéutica, 2000.

Pisapia J, Alonso MR, Giunta L, Dotti A, Viniegra M, Calderon G, Milezi Z, Escoredo S, Cafeína 5 mg sin benzoato de sodio para la apnea del prematuro. Ponencia en el VIII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria; 2008.

Schmidt B, Roberts R, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Win Tin, for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. N Engl J Med 2007; 357:1893-1902.

Robinson SS. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. J Neurosurg Pediatr 2012;9(3):242-58.

Torres Martínez E, Gutierrez Lazo A. Opciones terapéuticas actuales para la apnea de la prematuridad. Acta Pediatr Esp. 2009; 67(5): 208-212.